



# 遺伝子治療用製品の 非臨床安全性評価の考え方

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

再生医療製品等審査部

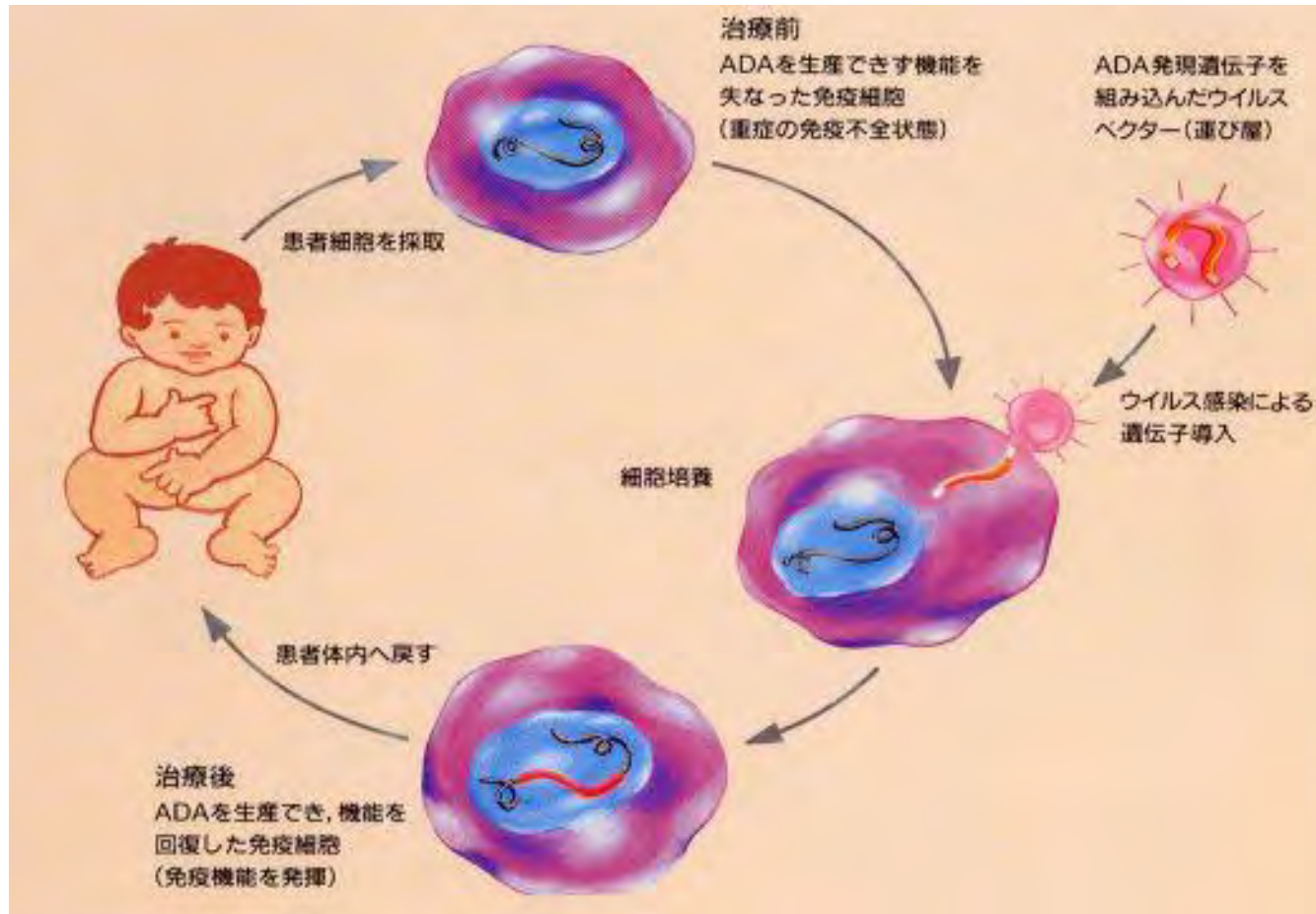
真木 一茂

**第25回  
日本遺伝子細胞治療学会  
学術集会  
COI 開示**

**発表者名： 真木 一茂**

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係  
にある企業などはありません。

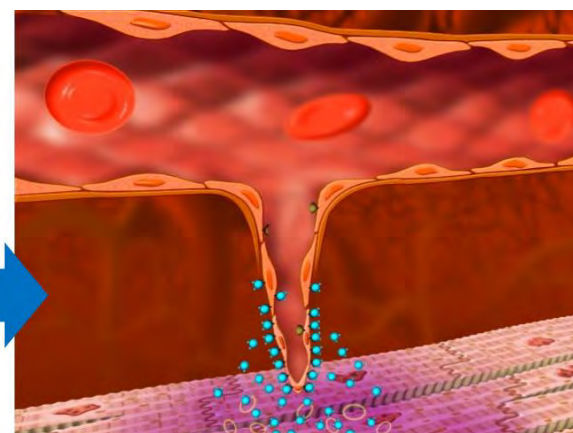
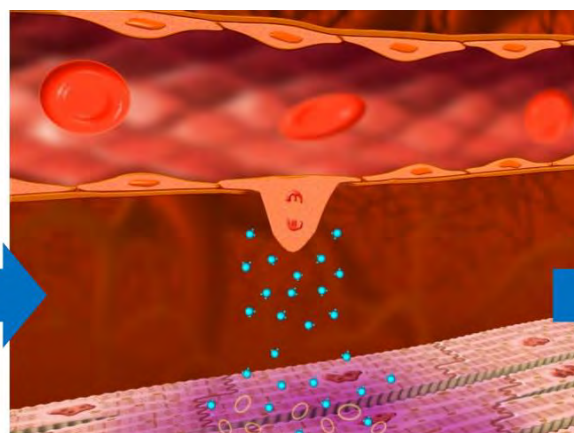
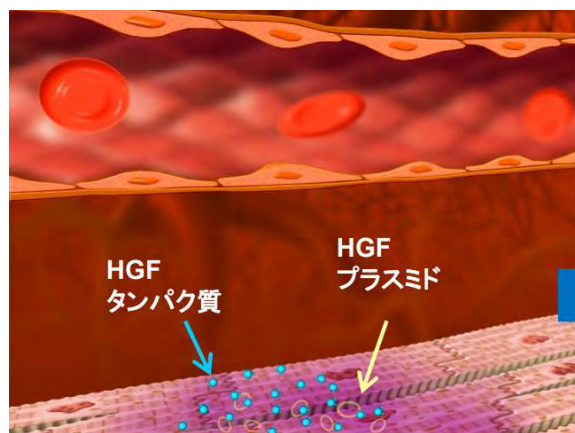
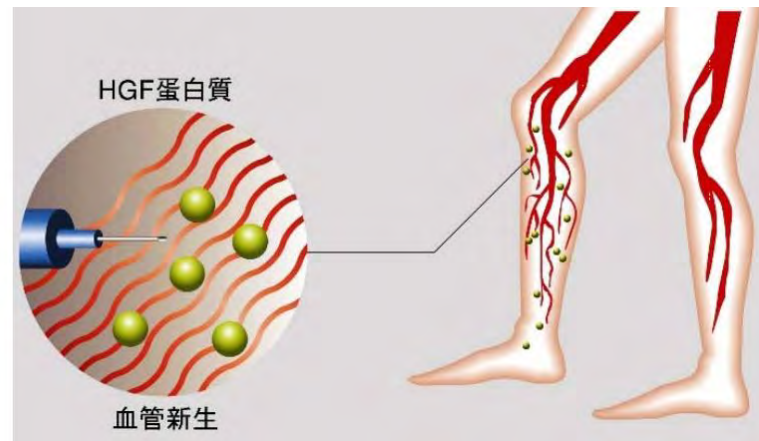
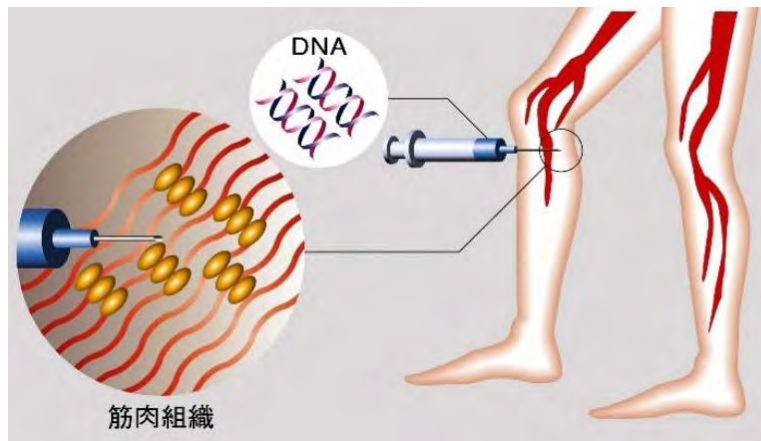
# ADA欠損症の遺伝子治療



北海道大学総合博物館ニュース 第5号  
(2002年3月)

# コラテジェン (条件期限付承認)

## 慢性動脈閉塞症における潰瘍



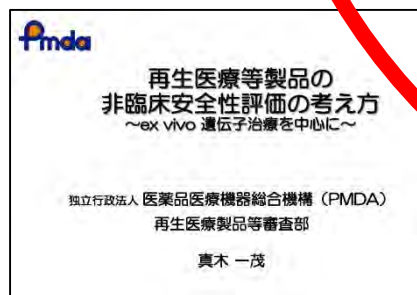
# 遺伝子治療用製品の位置づけ

## 細胞加工製品

- 自己由来
- 同種由来
- 体性幹細胞由来
- iPS（様）細胞由来
- ES細胞由来

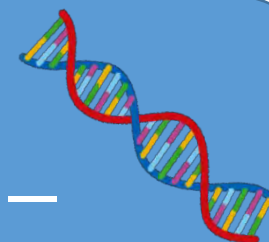


*Ex vivo*



## 遺伝子治療用製品

- プラスミドベクター
- ウイルスベクター  
(増殖型/非増殖型)



*In vivo*

今日の話

# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（改正）
2. 遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験
3. ケーススタディ
4. まとめ

# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（改正）
2. 遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験
3. ケーススタディ
4. まとめ

# 遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験

---

- 増殖性ウイルスが出現する可能性
- 正常細胞又は正常組織に傷害を与える可能性
- 染色体に組み込まれる可能性等の安全性
- 導入遺伝子からの発現産物の安全性
- 腫瘍形成及びがん化の可能性
- 望ましくない免疫反応が生じる可能性
- 一般毒性試験の実施

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について（薬食審査発0701第4号）



薬生機審発0709第2号  
令和元年7月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について

# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（改正案）
2. **遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験**
3. ケーススタディ
4. まとめ

# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

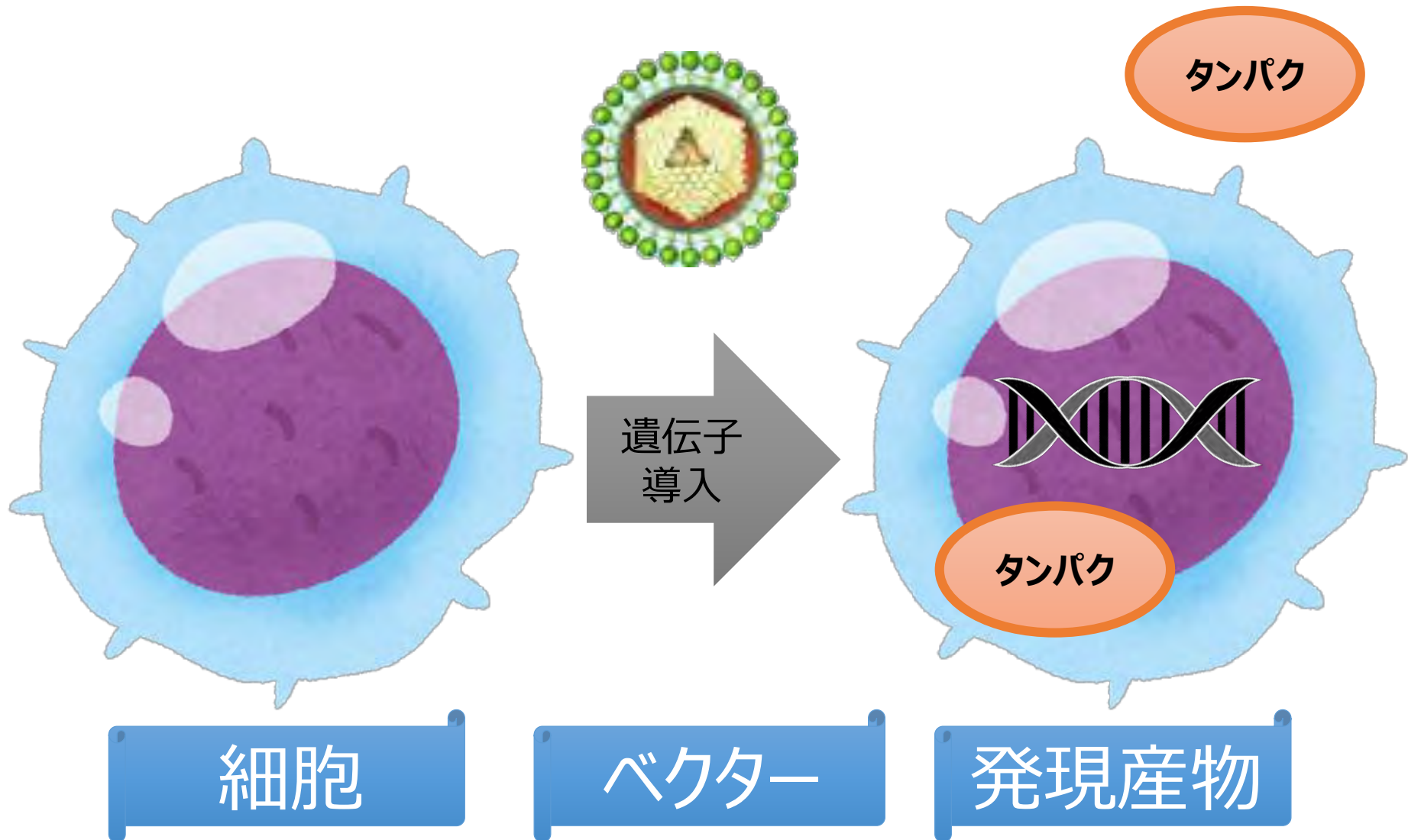
# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可  
評価（がん原性/造腫瘍性）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性



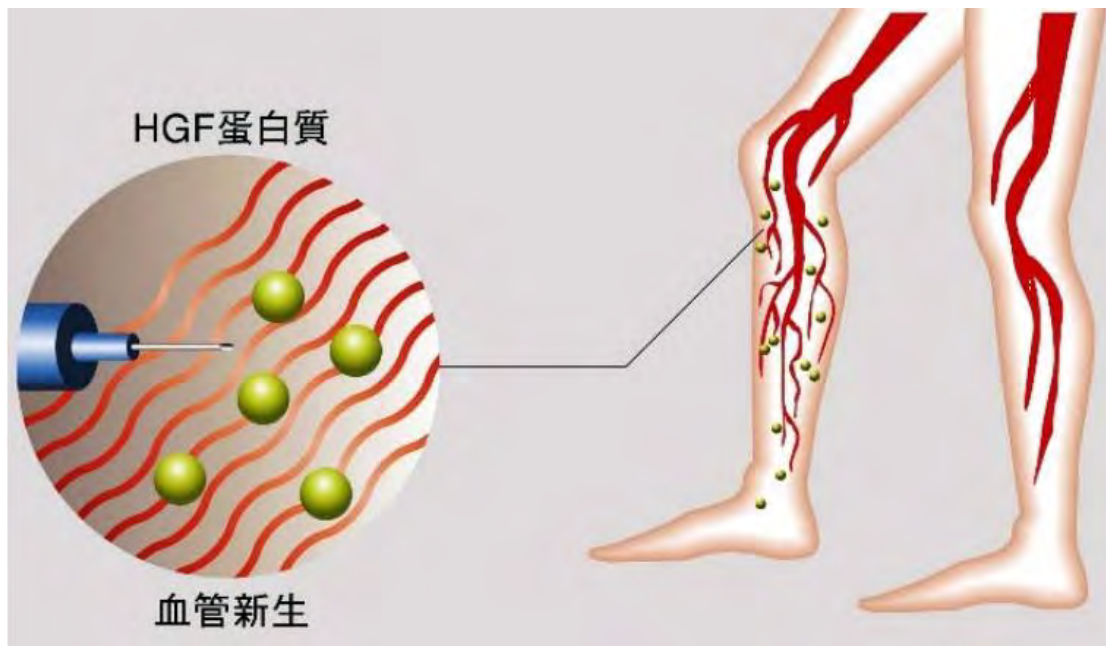
# *In vivo* 遺伝子治療用製品の安全性評価

---

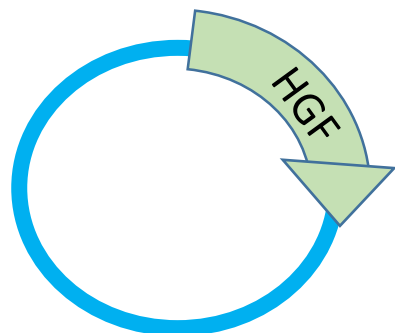
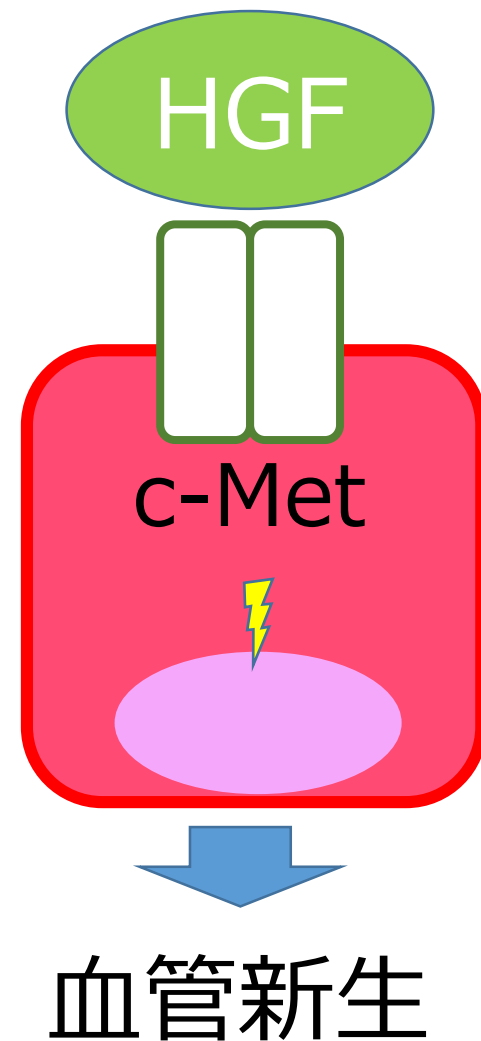


# コラジェン (条件期限付承認)

## 慢性動脈閉塞症における潰瘍

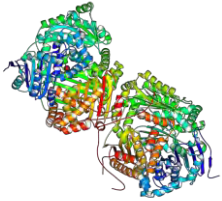


<https://www.anges.co.jp/project/hgf.php>



# バイオ医薬品の非臨床安全性評価

---



薬食審査発 0323 第 1 号  
平成 2 4 年 3 月 2 3 日

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について



選択性が高いため、  
過剰な薬理作用に起因する  
有害作用に留意する

# バイオ医薬品（反復投与毒性試験）

---

- 動物種： 2種以上の薬理反応を示す動物種



- 最高用量 MTD、MFD  
臨床曝露量の~10倍（結合親和性の種差考慮）  
最高薬理用量
- 投与期間： 臨床使用予想期間に準ずる

臨床試験




毒性試験

臨床試験と同じ(最大6カ月)

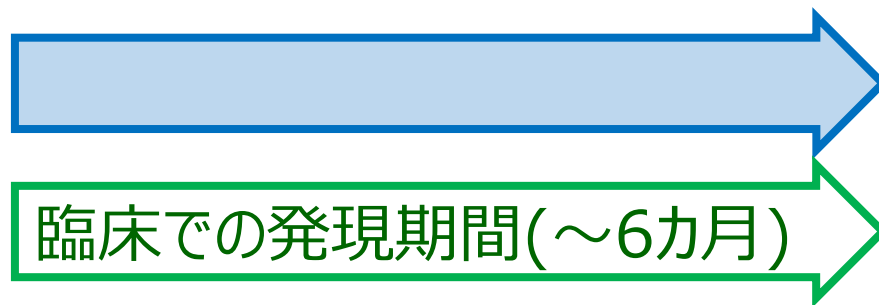




# 遺伝子治療用製品（反復投与毒性試験）

- 動物種： **薬理反応を示す動物種** 
- 最高用量 MTD、MFD  
**臨床投与量から説明する場合**
  - ・ **遺伝子導入/発現効率の種差**
  - ・ **薬理活性の種差**
- 試験期間：（単回であっても）臨床で発現する期間

臨床試験



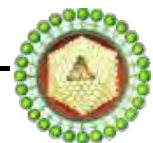
**ただし、特性を踏まえ ケース・バイ・ケース**

# 遺伝子治療用製品における動物種選択の留意点

---

例えば、

- 発現遺伝子産物
  - ✓ ヒトでのリスクが明らかか
  - ✓ ヒトと同じ薬理作用を示すか
  - ✓ 標的細胞で発現するか
- 発現ベクター
  - ✓ ウイルスベクター/非ウイルスベクター
  - ✓ ヒトと同じ感染性、増殖性、細胞・組織指向性を示すか
- 解剖学的特徴
  - ✓ 臨床での投与方法が適用できるか



以上が考慮されれば、動物種1種で良い場合もある

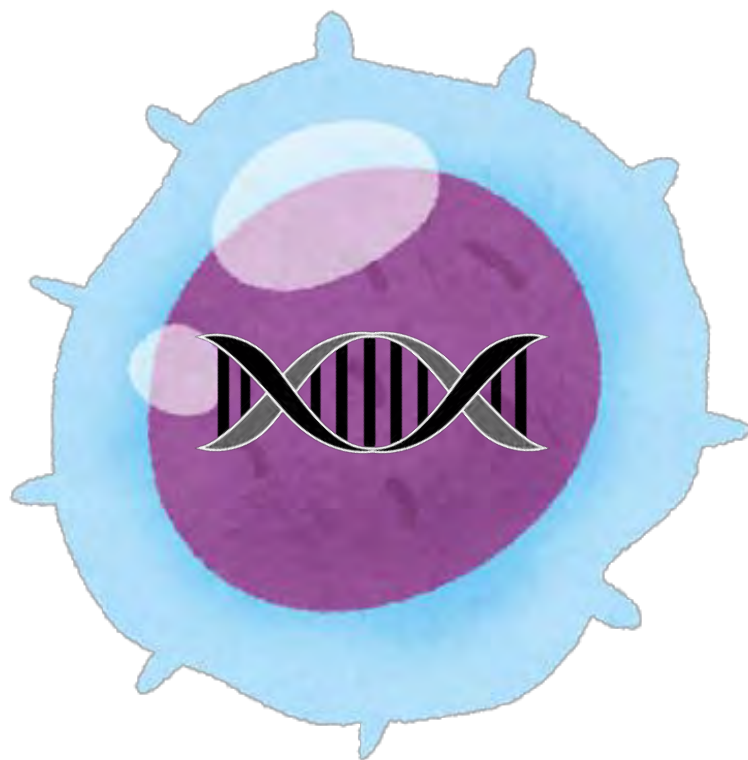
# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

# 遺伝子組込みによるリスク評価

---



- ウイルスの特性
  - 高：レトロ、レンチ
  - 低：アデノ、プラスミド
  - ほぼ無：センダイ
- 投与量 高用量 > 低用量
- 投与経路 (静注 > *ex vivo*)



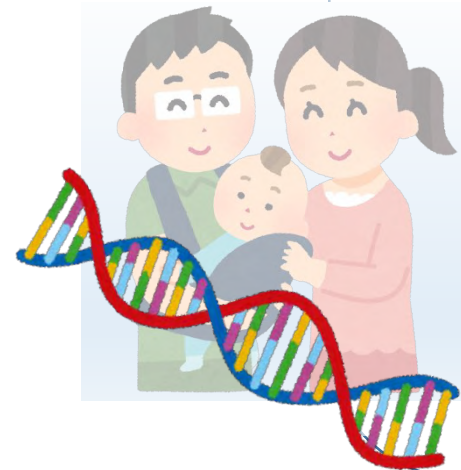
- 挿入部位に関する情報
- 生殖細胞への組込みリスク

# 生殖細胞への意図しない組み込みリスク

事務連絡  
平成27年6月23日

ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」について

- 生体内分布試験で生殖器での分布評価
- 検出された場合
  - 検出限界以下になるかを確認
    - 一過性の発現
      - ヒトで精液検査を推奨
    - 持続的な発現
      - 生殖細胞/非生殖細胞か確認
      - 生殖細胞の場合、規制当局と議論



# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

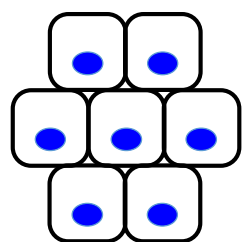
---

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- **腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）**
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

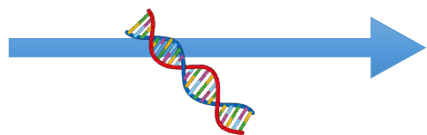
# 腫瘍形成の過程（がん原性）

正常細胞

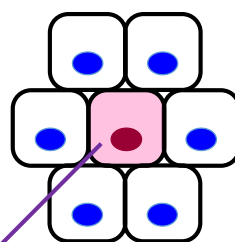
腫瘍化



イニシエーション



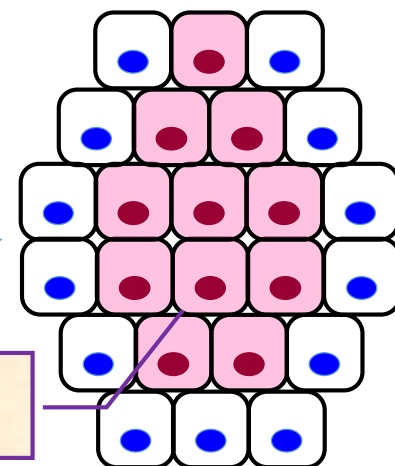
遺伝子変異



プロモーション/  
プログレッション



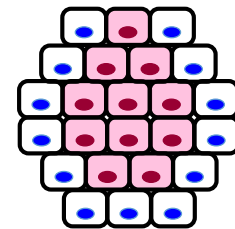
変異細胞の増殖



遺伝子組込み

発現産物

# がん原性試験（医薬品）



臨床での曝露が、少なくとも6ヶ月以上継続されるもの

## バイオ医薬品

- 既存情報：遺伝子改変マウス、ヒト遺伝性疾患、クラスエフェクト等
- 薬理作用：標的分子の生物学的特性、作用機序等
- 非臨床試験成績：*in vitro* 試験、長期毒性試験等  
長期がん原性試験は必須ではない



総合的に発がんリスクを評価



# 造腫瘍性の評価

遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品で必要

## 第4回JSGCT臨床試験トレーニングコース2018

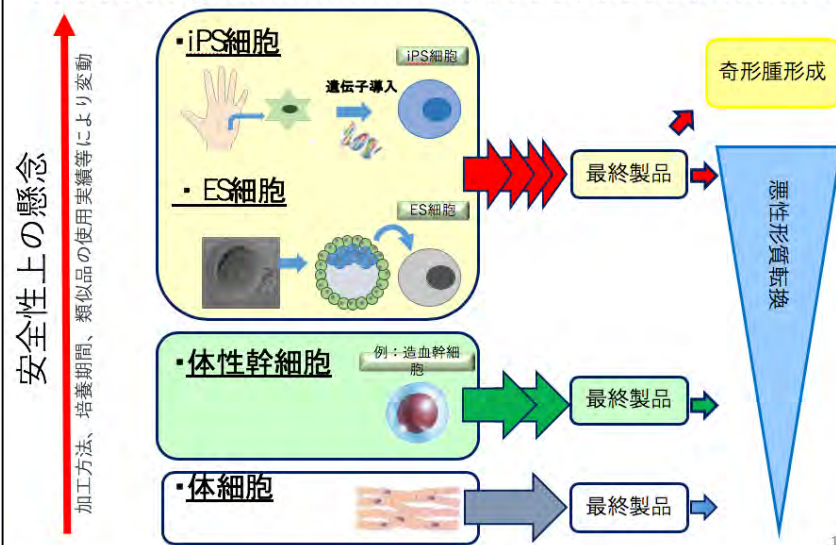


再生医療等製品の  
非臨床安全性評価の考え方  
～ex vivo 遺伝子治療を中心に～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)  
再生医療製品等審査部

真木 一茂

### 細胞の由来による造腫瘍性リスク

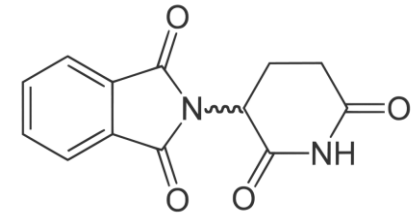


<https://www.pmda.go.jp/files/000226418.pdf>

# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- **生殖発生毒性試験**
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

# サリドマイドの悲劇



出典: the Thalidomide Victims Association of Canada



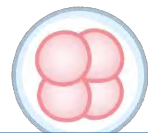
出典: www1.wdr.de



(毎日新聞)昭和25年(1950年)10月10日(3頁)

# 生殖発生毒性試験

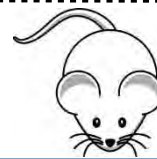
受精



着床



出産



離乳



交配



一般毒性  
次第

受胎能および着床までの  
初期胚発生に関する試験



胚・胎児発生に関する試験



患者集団  
生物学的特性  
次第

出生前および出生後の発生  
並びに母体の機能に関する試験



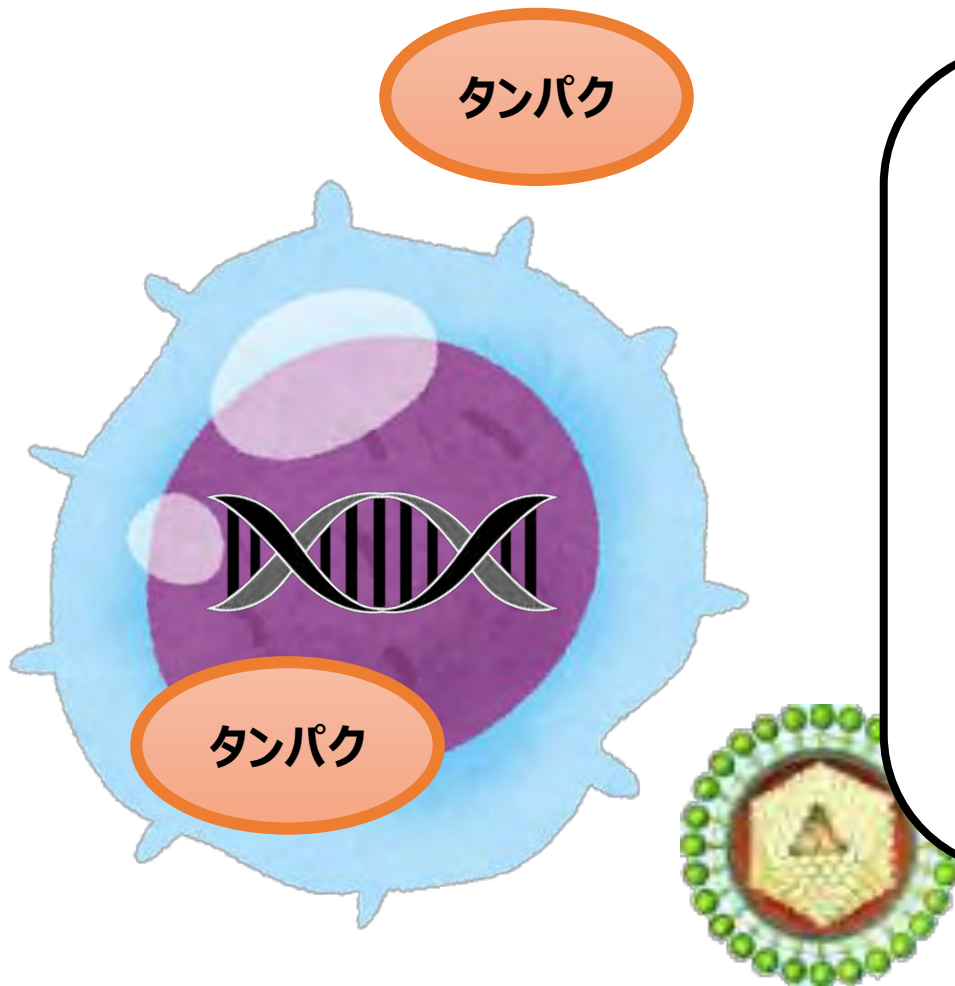
# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- **免疫毒性評価**
- 増殖性ウイルス出現の可能性

# 免疫毒性の評価

---



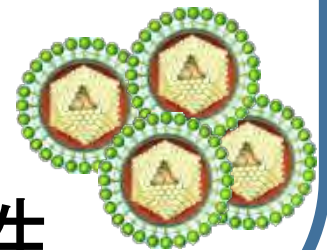
ベクター/発現産物による  
免疫系への悪影響を評価

動物では特異的な免疫反  
応が発現する可能性があ  
ることから、試験成績の解  
釈に留意する

# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---

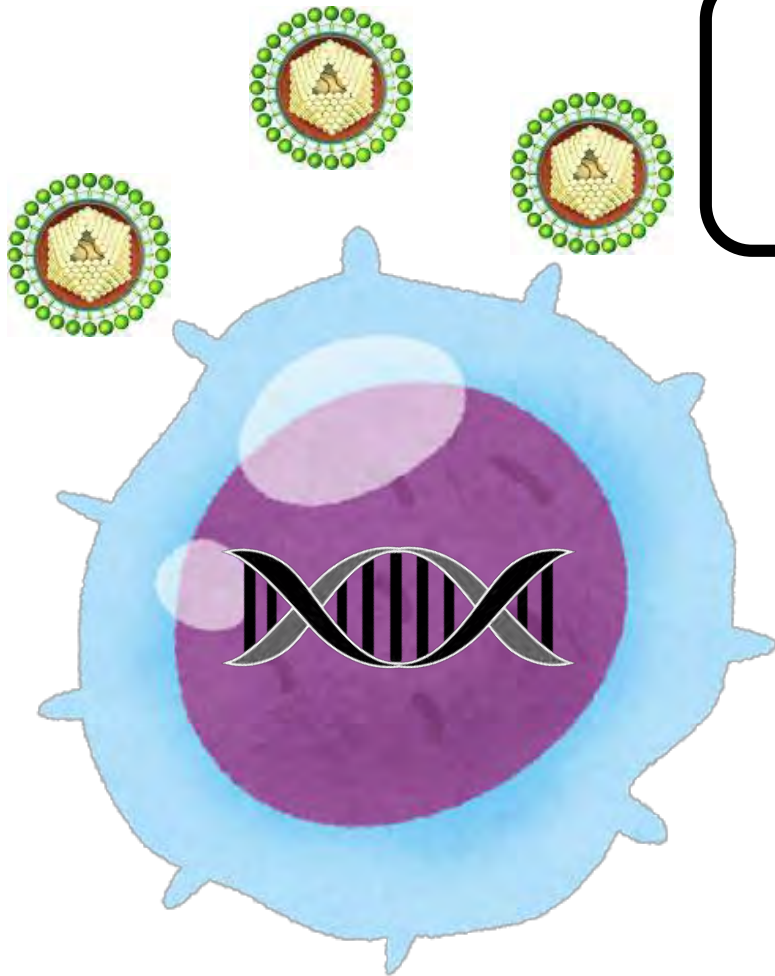
- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性





# 増殖性ウイルスが出現する可能性

---



非増殖性のウイルスベクターは  
増殖性ウイルスが出現しないことを確認



ウイルスベクターの製造段階及び  
遺伝子導入細胞における  
増殖性ウイルス否定試験等



# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（改正案）
2. 遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験  
進行がんの場合
3. ケーススタディ
4. まとめ

# 抗悪性腫瘍薬の非臨床試験の考え方

---

あなたが

余命幾ばくも無い



重篤かつ致死性の悪性腫瘍（進行がん）  
を有する患者

として、以下の有望な薬をあきらめますか？

- 子供への影響が不明
- 長期間の安全性が不明
- 他のがんになるリスク不明

# 抗悪性腫瘍での非臨床安全性試験の考え方

## 通常の疾患



## 進行がん

- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

最大90日間でよい

がん原性評価は  
必須でない

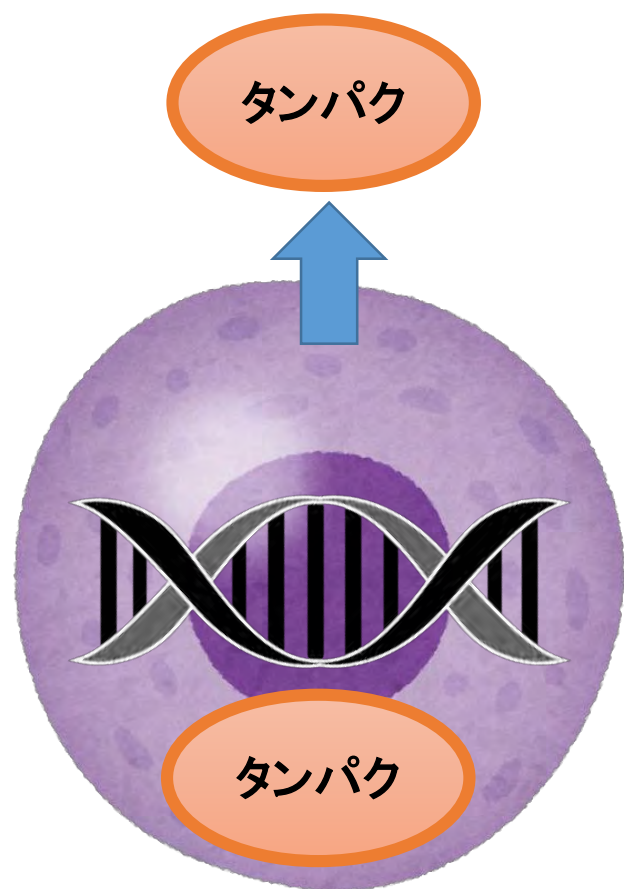
胚・胎児試験のみ

# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（改正案）
2. 遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験
3. ケーススタディ
3. まとめ

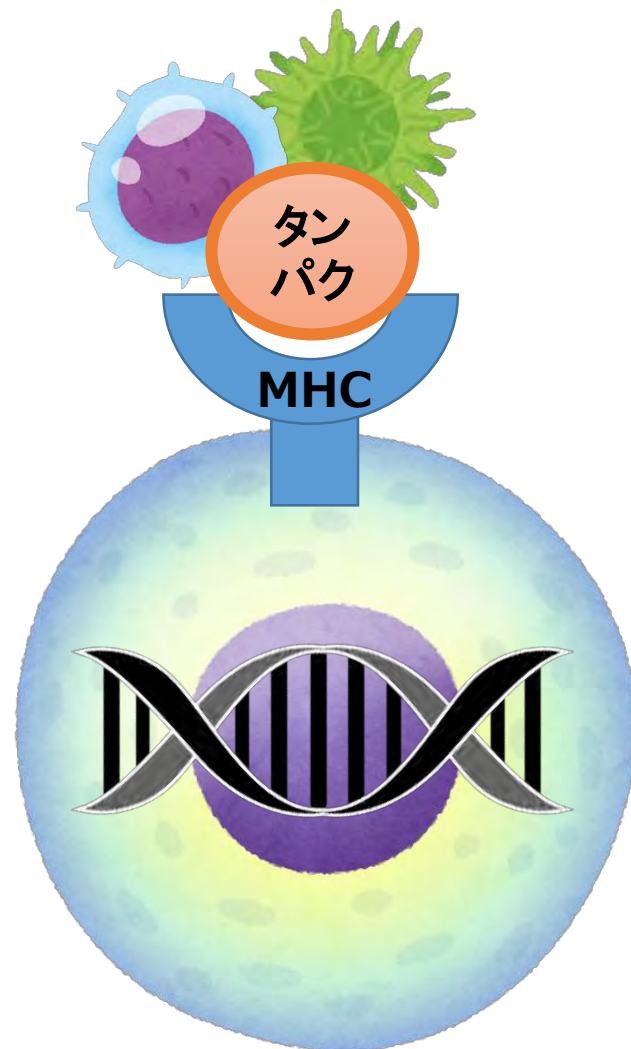
# 治験開始時の非臨床安全性試験の考え方



ケース①



ケース②



ケース③

# ケーススタディ①

---



タンパク

The diagram shows a purple, textured spherical cell with a darker purple nucleus. A blue arrow points upwards from the top of the cell to an orange oval containing the Japanese word 'タンパク' (protein).

適応症：慢性疾患（血友病など）

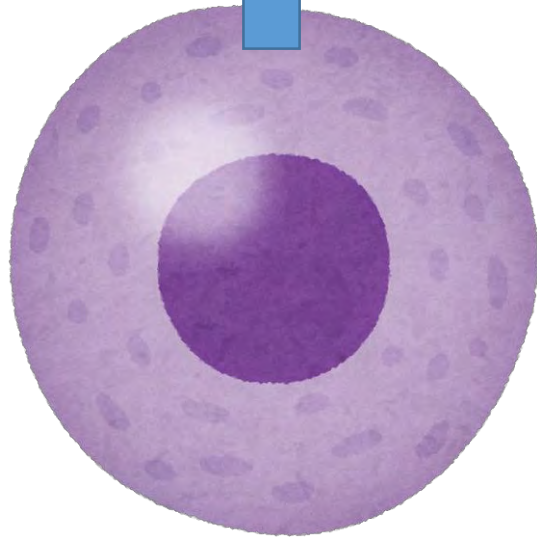
発現産物：ヒトタンパク（分泌タンパク）

ベクター：ウイルスベクター（非増殖性）

臨床適用経路：静脈内投与

# ケーススタディ①

タンパク



## 一般毒性

動物： 感染性・薬理作用を示す動物1種

試験期間：ヒト発現期間から、6か月必要  
(動物での発現期間等で短縮可)

評価： 全身の臓器の評価が必要

## 遺伝子組込み

ウイルスの特性、生体内分布試験（生殖器）で評価

## がん化リスク

ウイルス・タンパクの特性、一般毒性試験で評価

## 生殖発生毒性

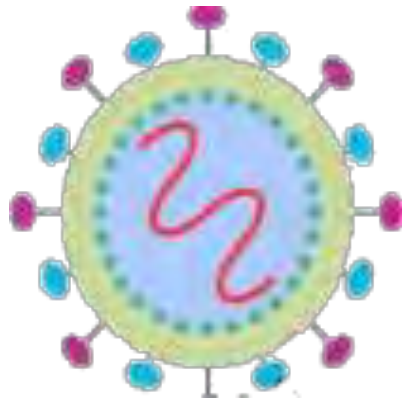
ICH-M3及びS6ガイドラインに準じて治験開始時に不要

## その他

- ①増殖性ウイルスの出現の有無
- ②不純物について、公表データや製品の一般毒性試験で評価し、できない場合は非臨床安全性試験を考慮

# ケーススタディ②

---



適応症： 固形がん

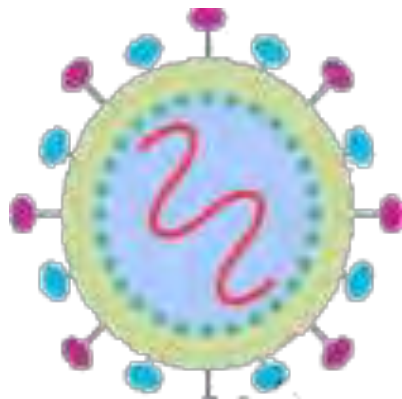
作用：腫瘍特異的なウイルス増幅

ベクター： 制限増殖性ウイルス

臨床適用経路：腫瘍内投与



# ケーススタディ②



## 選択性の評価

*in vitro*で正常細胞及び腫瘍細胞の選択性を評価

## 一般毒性

動物：感染性をもつ動物で評価可能  
担がん動物でも一定の評価は可能

試験期間：最大90日で評価可能

評価：臨床投与部位の近傍、また、誤投与等で全身  
曝露リスクがあれば、全身の臓器の評価が必要

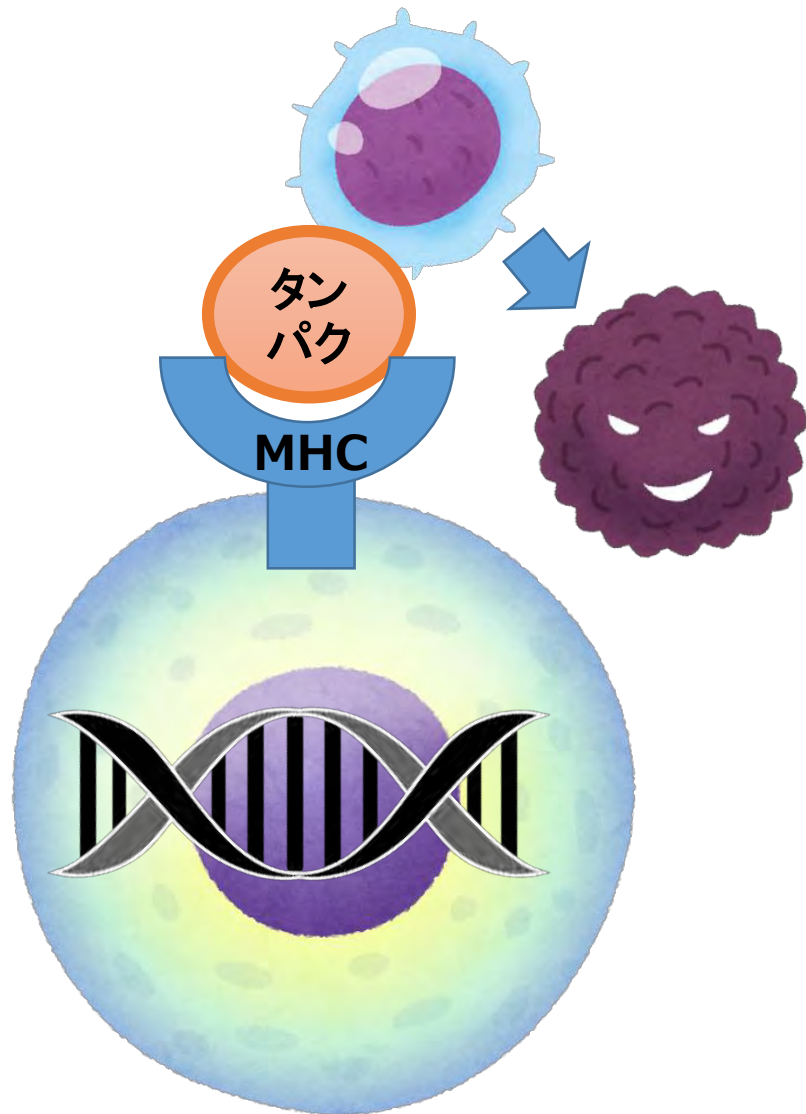
## 遺伝子組込み

ウイルスの特性、生体内分布試験（生殖器）で評価

## がん化リスク及び生殖発生毒性

- ①野生型ウイルスや発現タンパクについて、得られている  
情報を活用して評価
- ②上記情報がない場合、生殖発生毒性試験を検討

# ケーススタディ③



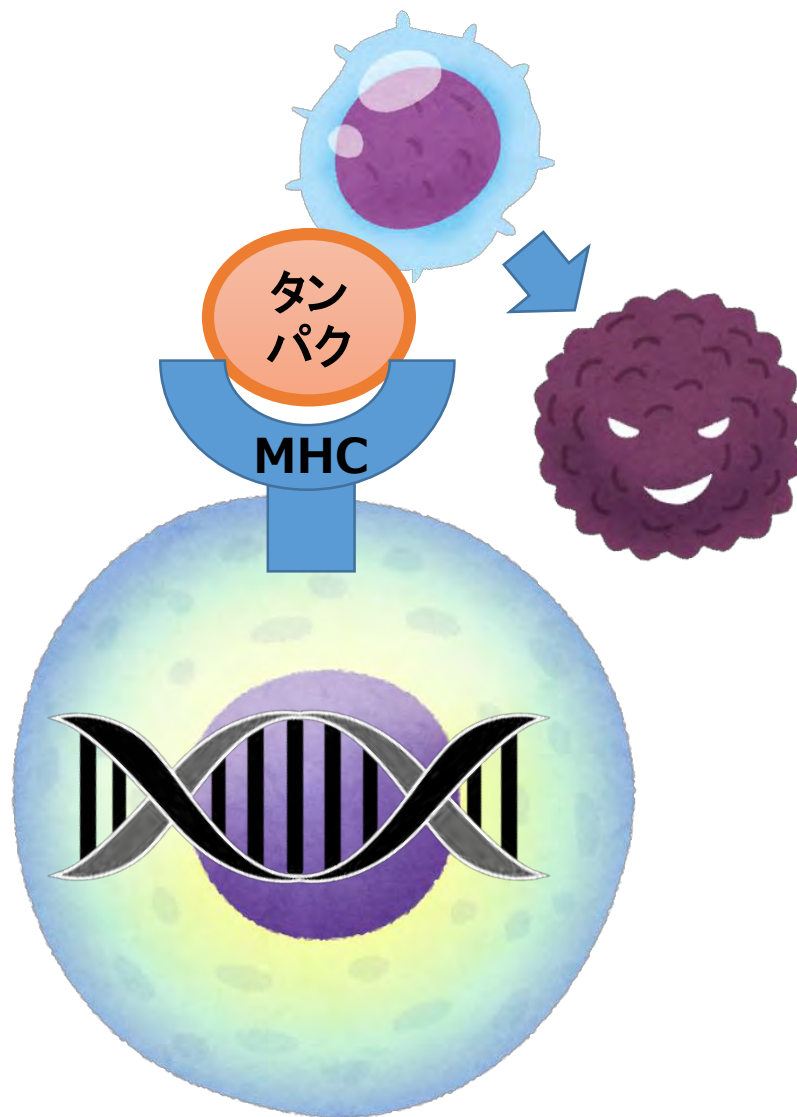
適応症： 固形がん

発現産物： がん抗原

製品： 天然型mRNAを含む  
リポソーム製剤

臨床適用経路： 静脈内投与

# ケーススタディ③



## 一般毒性/生殖発生毒性

動物： MHCの種差により、薬理作用を示す  
動物なし→任意の動物1種で十分

試験期間：14日以内で十分

評価： 一般状態観察を中心

## 遺伝子組込み

mRNAであるためリスクは低い

## がん化リスク

タンパク発現は一過性であるためリスクは低い

## その他

- ①副成分（リポソーム）や不純物は、  
まず公表データと理化学的手法で評価
- ②以上で評価できない場合には、副成分や  
不純物に着目した非臨床試験が必要

# 本日の話

---

1. 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(改正案)
2. 適応症(例:進行がん)の考慮
3. ケーススタディ
4. おわりに

# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---



- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

# 非臨床から臨床へ

---

**非臨床安全性試験の成績**



致死量、無毒性量  
毒性プロファイル

**臨床でのリスクを予測**



適切な臨床検査  
十分な注意喚起

**臨床でのリスク管理**

# 遺伝子治療用製品等の非臨床安全性試験

---



- 一般毒性評価
- 遺伝子組込み評価（生殖細胞への遺伝子組込みリスクの評価）
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性/造腫瘍性評価）
- 生殖発生毒性試験
- 免疫毒性評価
- 増殖性ウイルス出現の可能性

- 規定に従った試験は必要であるが、GLに示された例示を「必ず守る！」ではない
- 科学的に適正な評価であればOK

# おわりに

---

- 遺伝子治療用製品は、ケースバイケースでの評価が必須



## RS総合相談・RS戦略相談

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化を日本から



RS戦略相談など  
を有効にご活用ください



ご静聴ありがとうございました